

Nouvelles associations antinévralgiques à tolérance améliorée.

MM. ALBERT BEAUFOUR et GÉRARD BEAUFOUR résidant en France (Seine).

Demandé le 12 mars 1963, à 16^h 59^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 15 juin 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 29 de 1964.)

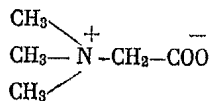
La présente invention concerne de nouvelles associations antinévralgiques à tolérance améliorée.

On sait que l'emploi de l'acide acétyl-salicylique en thérapeutique peut provoquer des incidents d'ordre gastro-intestinal et notamment, des irritations de la muqueuse gastrique dues au contact des particules acides de l'aspirine, lors de son ingestion. C'est ainsi qu'expérimentalement, des doses de 40 à 50 mg, *per os*, provoquent chez le rat au bout de quelques heures une atteinte de la muqueuse de l'estomac caractérisée par une congestion et la présence de points et traînées hémorragiques; histologiquement, on observe des lésions de gastrite aiguë avec une abrasion de la muqueuse entraînant une réaction inflammatoire dans les tissus sous-jacents.

Pour pallier ces inconvénients, on a préconisé l'addition aux formes pharmaceutiques, soit de substances neutralisantes (du type carbonate acide de sodium, magnésie, carbonate de calcium, alumine), soit de substances tampons, notamment de glycolle et de ses dérivés aluminiques et d'ornithine, soit enfin l'addition simultanée de ces deux types de substances.

Toutefois, le rôle de ces additifs se limite à solubiliser et à tamponner l'acide acétyl-salicylique sans apporter par eux-mêmes des propriétés pharmacologiques particulières aux associations ainsi réalisées.

Parmi les substances susceptibles de tamponner efficacement l'acide acétyl-salicylique, le triméthyl-carboxyméthyl-ammonium de formule :



présente un intérêt particulier.

Son pouvoir tampon est, en effet, équivalent à celui du glycolle et il forme facilement avec les acides organiques des sels dont le pouvoir tampon

est également élevé. En outre, cette base présente des propriétés pharmacologiques intéressantes dans le cas particulier envisagé ici :

Per os, elle est dépourvue de toxicité générale, ce qui permet une administration prolongée.

Elle n'inhibe pas la sécrétion peptique.

Elle exerce une action favorable sur la rétention des lipides hépatiques signalée au cours des traitements prolongés et intensifs par l'acide acétyl-salicylique et une régularisation du métabolisme de ce même acide par action sur la conjugaison hépatique.

Ces produits permettent la préparation de formes pharmaceutiques à base d'acide acétyl-salicylique, bien tamponnées et en association avec les sels minéraux précédemment cités, une solubilisation totale dans l'eau de ce même acide, ce qui permet l'administration des solutions tamponnées non agressives pour la muqueuse gastrique et dont le pH peut être maintenu dans les limites où l'activité peptique n'est pas sensiblement modifiée.

En vue de l'utilisation en association avec l'aspirine, nous avons précisé dans un premier temps quelques propriétés du triméthyl-carboxyméthyl-ammonium et de certains de ses sels organiques :

Toxicité aiguë : Des doses de 2,40 g/kg de base par voie intraveineuse sont bien supportées par le rat. *Per os*, il est impossible de déterminer la DL 50 et la DL 100 sur la souris et le rat et il en est de même pour le citrate;

Toxicité chronique : L'administration *per os* à des rats pendant trois mois à une dose quotidienne de 0,5 g/kg de base et de 1 g/kg de citrate est bien tolérée. Les vérifications histologiques des principaux organes ne révèle aucune lésion anatomique. Notamment la muqueuse gastrique était intacte, tant à l'examen macroscopique qu'à l'examen histologique;

L'activité tampon du triméthyl-carboxyméthyl-ammonium et de certains de ses sels organiques a été étudiée en solution aqueuse pure et sur le suc gastrique artificiel normal *in vitro*.

En ce qui concerne la base, son pouvoir tampon est équivalent à celui du glycolle.

En solutions aqueuses pures, pour un sel tel que le citrate à la concentration de 10 %, l'addition de 12,5 ml d'acide chlorhydrique N (soit 426,25 mg de HCl réel) est nécessaire pour passer du pH initial de 2,6 à pH 1,2 : ce pouvoir tampon est donc beaucoup plus élevé que celui de l'acide citrique seul en quantité équivalente (1,7 ml de HCl sont alors seulement utilisés).

Dans le suc gastrique artificiel (formule U.S.P. XVI) (volume 150 ml) avec le citrate à la concentration de 4 %, 16,1 ml d'acide chlorhydrique N (soit 587,65 mg de HCl réel) sont nécessaires pour abaisser le pH de sa valeur initiale de 2,1 à pH 1,2. Dans les mêmes conditions, pour élever le pH aux valeurs de 3,5 et de 4,0, il est nécessaire d'utiliser respectivement 24 ml et 32,5 ml de carbonate acide de sodium N, ce qui correspond à 2 016 mg et 2 730 mg de NaHCO_3 .

L'étude d'activité tampon par la méthode de Bateson, qui simule plus étroitement les conditions physiologiques normales, conduit à des conclusions similaires : le citrate maintient pendant cent vingt minutes à 37°, le pH à une valeur assez constante malgré l'apport continu de suc gastrique artificiel frais.

Ces faits mettent nettement en évidence le pouvoir tampon élevé du triméthyl-carboxyméthyl-ammonium dont les solutions aqueuses de sels organiques ne subissent que de faibles variations de pH par addition d'acide fort ou de base minérale, ce pouvoir tampon étant totalement distinct de celui beaucoup plus faible, de l'acide organique combiné.

La zone de pH dans lequel ce pouvoir tampon s'exerce correspond à la zone optimum pour que l'action protéolytique de la pepsine puisse le plus favorablement s'exercer.

Action sur l'activité protéolytique du suc gastrique in vitro. — Lors de l'absorption de substances tampon ou antiacides, la digestion des protéines dans l'estomac peut subir des modifications importantes, par suite de l'altération des propriétés protéolytiques de la pepsine au cours de la digestion stomacale, l'activité protéolytique étant constamment abaissée.

Nous avons pu vérifier que le triméthyl-carboxyméthyl-ammonium et son citrate n'apportent aucune perturbation dans la digestion des protéines *in vitro* en utilisant la méthode de perfusion continue décrite par Milani et ses collaborateurs. Les indices de digestibilité groupés dans le tableau I donnent les valeurs moyennes obtenues par exemple avec le citrate et des sucs gastriques artificiels normaux et hypochlorhydriques.

On constate que le citrate, non seulement rétablit une digestion normale dans les sucs gastriques

hypochlorhydriques, mais améliore légèrement la digestion des protéines dans les sucs gastriques dont la teneur en acide chlorhydrique est normale et ceci de façon constante.

On observe des faits similaires en ce qui concerne la base, notamment dans le cas d'un suc gastrique hyperchlorhydrique.

Une étude sur l'activité protéolytique du suc gastrique prélevé chez l'homme après injection d'histamine conduit à des résultats comparables.

Il faut également remarquer que les sucs gastriques sont maintenus par ces produits dans une zone de pH favorable, malgré les fortes variations d'acidité ou d'alcalinité au cours de la digestion. Leur utilisation ne risque pas d'élever le pH à des valeurs incompatibles avec une digestion normale.

TABLEAU I

Indice de digestion in vitro

(Sucs gastriques artificiels)

	60 minutes	120 minutes	180 minutes
Suc gastrique normal.....	0,95	0,96	0,93
+ 4 % citrate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.....	1,01	1,04	1,01
Suc gastrique hypochlorhydrique.	0,09	0,11	0,12
+ 4 % citrate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.....	0,90	0,90	0,88

Action lipotrope et hépatoprotectrice. — Certains auteurs ont signalé qu'au cours des traitements salicylés prolongés et intensifs, on peut observer une accumulation de lipides hépatiques. D'autre part, le foie intervient dans le métabolisme de l'acide salicylique, qui subit notamment une rupture par une esterase accélérant son hydrolyse, scission suivie des conjugaisons habituelles.

Il paraissait donc souhaitable qu'au cours de l'administration prolongée ou intensive d'acide acétyl salicylique, la fonction hépatique soit parfaitement régularisée et c'est ce que réalise le triméthyl-carboxyméthyl-ammonium qui est un hépatoprotecteur puissant et régulier ainsi qu'un lipotrope.

C'est ainsi, qu'en ce qui concerne l'hépatoprotection, des études parallèles ont montré que sous forme de base ou de sels organiques, il assure la protection du foie de cobaye contre l'intoxication massive par le tétrachlorure de carbone, cette hépa-

toprotection étant commodément mesurée par le temps d'apparition de la Bromosulfonephthaléine dans l'excrétion biliaire, ainsi que par son taux d'élimination en trente et soixante minutes.

Des doses de deux à trois millièmes de molécule par voie intrapéritonéale suffisent à rétablir des taux normaux d'excrétion de B.S.P., ainsi qu'un temps d'apparition correct.

L'activité lipotrope du triméthyl-carboxyméthyl-ammonium a fait l'objet de nombreux travaux.

En administrant *per os*, pendant une période de trente jours à des rats mâles de race Whistar, une dose de 200 mg/kg d'acide acétylsalicylique, on obtient une stéatose hépatique discrète, mais assez constante (taux de lipides totaux, 28 % de foie sec) par rapport à des rats témoins. L'administration simultanée de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium à la dose de 500 mg/kg protège les animaux, le taux des lipides totaux étant alors 20,5 % de foie sec, taux voisin de celui des lots témoins qui était de 19,1 %.

Tolérance pour la muqueuse gastrique de l'association acide acétylsalicylique-triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.

En expérimentant sur des rats blancs de souche Whistar une formule médicamenteuse, par exemple la formule n° 5 ci-dessous, à des doses correspondant à 50 mg d'acide acétylsalicylique, il n'a pas été possible de mettre en évidence (ni à l'examen macroscopique, ni à l'examen histologique) de lésions de la muqueuse gastrique, alors que la même dose d'acide acétylsalicylique pur administrée dans les mêmes conditions, provoquait chez 80 % des animaux des lésions hémorragiques nettes et à l'examen histologique des lésions de gastrite qui entraînaient une réaction inflammatoire des tissus sous-jacents.

Formes pharmaceutiques. — Le triméthyl-carboxyméthyl-ammonium sous forme de base ou de sel organique peut facilement être associé à l'acide acétylsalicylique, soit seul, soit avec des substances alcalines en des formes effervescentes ou non effervescentes solubles dans l'eau et auxquelles il est possible d'associer diverses substances médicamenteuses complémentaires dont la principale est représentée par l'acide ascorbique. En combinant judicieusement les proportions des divers constituants, il est possible d'obtenir, lors de la dissolution, des solutions aqueuses dont le pH reste compatible avec une digestion normale.

C'est ainsi qu'on a pu préparer les formes pharmaceutiques suivantes : poudre, granulés, comprimés effervescents ou non effervescents, dragées à enrobage normal ou à enrobage résistant à l'action du suc gastrique.

Par exemple des formules de type, décrites à titre indicatif ci-dessous, ont pu être facilement préparées.

Formule n° 1. — Poudre.

	g
Citrate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.....	0,500
Acide acétyl-salicylique.....	0,300 à 0,500
Magnésie.....	0,065 à 0,100
Glucose ou mannitol.....	2,50
ou sorbitol ou saccharose.....	pour 1 sachet

Formule n° 2. — Granulés.

	g
Triméthyl-carboxyméthyl-ammonium base anhydre.....	10
Acide acétyl-salicylique.....	10
Benzoate de sodium.....	5
Magnésie.....	0,50
Atomisat orange.....	0,10
Saccharose, q.s.p.....	100

Formule n° 3. — Comprimés.

	g
Citrate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.....	0,500
Acide acétyl-salicylique.....	0,300
Acide ascorbique.....	0,300
Magnésie.....	0,150
Benzoate de sodium.....	0,100
Jaune tartrazine.....	0,001
Atomisat citron.....	0,002
Glucose ou mannitol.....	0,800
	pour 1 comprimé

Formule n° 4. — Dragées.

	g
Citrate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.....	0,200
Acide acétyl-salicylique.....	0,300
Benzoate de lithium.....	0,050
Magnésie.....	0,100
Enrobage glutinisé, q.s.p.....	1 dragée

Formule n° 5. — Comprimés effervescents.

	g
Citrate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.....	0,500
Acide acétyl-salicylique.....	0,300
Acide citrique.....	0,900
Carbonate acide de sodium...	0,120 à 0,150
Carbonate de lithium.....	0,05
Benzoate de sodium.....	0,10
Atomisat mandarine.....	0,002
Jaune tartrazine.....	0,001
Glucose.....	0,40
	pour 1 comprimé effervescent

Formule n° 6. — Poudre effervescente.

	g
Citrate de triméthyl-carboxyméthyl ammonium.....	25
Acide acétyl-salicylique.....	15
Vitamine C.....	15
Carbonate de calcium ou de magnésium.....	17,50
Atomisat citron.....	0,050
Jaune tartrazine.....	0,010
Glucose ou mannitol ou sorbitol, q.s.p.....	100

Formule n° 7. — Granulés effervescents.

	g
Citrate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.....	25
Acide acétyl-salicylique.....	25
Ascorbate de calcium.....	30
Carbonate acide de sodium.....	20
Atomisat d'orange.....	0,020
Jaune tartrazine.....	0,200
Saccharose, q.s.p.....	150

Dans une variante de la formule 2, la triméthyl-carboxyméthyl-ammonium base et l'acide acétyl-salicylique sont avantageusement remplacés par l'acétyl-salicylate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium en quantité correspondante. De plus, l'anion citrate, n'apportant pas un élément essentiel, peut être :

Soit supprimé, les formules étant modifiées comme dans la variante de la formule 2 indiquée ci-dessus;

Soit remplacé par un autre anion pharmacologiquement acceptable, sans que l'on sorte, pour cela, du cadre de l'invention.

Toute autre présentation usuelle, et notamment, sous forme de capsules, pourrait, bien entendu, être adoptée.

Les indications thérapeutiques sont essentiellement celles de l'acide acétyl-salicylique avec une meilleure tolérance gastrique permettant une posologie plus élevée et un traitement de plus longue durée. Les migraines accompagnées de manifestations hépatiques et digestives constituent une indication particulièrement intéressante de ce type d'association médicamenteuse.

Les demandeurs donnent, ci-dessous, les comptes rendus de quelques observations cliniques.

Cas n° 1. — M. A..., 67 ans, présente une coxarthrose polaire supérieure droite depuis 10 ans. Il s'agit d'une forme peu invalidante, mais nécessitant cependant — chez ce sujet pléthorique (82 kg pour 1,67 m) — une thérapeutique salicylée presque continue. A la dose utile de 2,50 g/24 h, l'acide acétyl-salicylique est malheureusement mal supporté et entraîne des brûlures d'estomac venant s'ajouter à une dyspepsie ancienne.

Le remplacement de l'aspirine par la formule

n° 5 à dose équivalente (8 c/j.) fait disparaître complètement cette intolérance gastrique et au bout de trois mois de traitement ininterrompu, le malade signale même l'amélioration de l'état dyspeptique antérieur.

Cas n° 2. — Mme B..., 49 ans, souffre d'une polyarthrite rhumatoïde depuis 20 ans. La marche est difficile et se fait avec deux cannes. Les déformations des mains et l'enraidissement douloureux limitent considérablement la fonction. Depuis 4 ans, la malade reçoit des corticoïdes (6 à 8 mg de triamcinolone) et prend par ailleurs 1 à 2 g d'acide acétyl-salicylique par jour; au-dessus de cette dose, l'aspirine est mal tolérée et entraîne des brûlures gastriques avec crampes particulièrement inquiétantes chez cette malade traitée par des corticoïdes. Le remplacement de l'acide acétyl-salicylique par la formule n° 5 a un effet très net : disparition complète des gastralgies, même à une dose correspondant à 3,50 g d'aspirine par vingt-quatre heures.

L'intérêt, dans ce cas, est d'autant plus grand que la suppression de l'intolérance gastrique rend plus facile la surveillance du traitement corticoïde.

Cas n° 3. — Mme D..., 48 ans, souffre d'une hémicrânie droite depuis deux ans. La crise douloureuse dure trois ou quatre heures et est suivie de manifestations digestives à type de nausées et pesanteur de l'hypocondre droit. L'aspirine n'a qu'un effet partiel sur les manifestations céphalalgiques et nul sur les troubles digestifs. L'essai de la formule n° 5 est entrepris à dose équivalente d'acide acétyl-salicylique. L'action antalgique apparaît sensiblement égale; toutefois, la malade signale l'atténuation des symptômes digestifs post-critiques jamais obtenue avec l'acide acétyl-salicylique seul.

RÉSUMÉ

La présente invention concerne de nouvelles associations antinévralgiques à tolérance améliorée.

Selon l'invention, les demandeurs associent à l'acide acétyl-salicylique, le triméthyl-carboxyméthyl-ammonium sous forme de base libre ou de ses sels pharmacologiquement acceptables, l'association pouvant également être obtenue sous la forme de l'acétyl-salicylate de triméthyl-carboxyméthyl-ammonium.

L'association peut être faite sur un support pharmaceutique comportant des éléments susceptibles de présenter d'autres indications thérapeutiques.

Les médicaments, selon l'invention, seront présentés sous toute forme usuelle et, notamment, sous forme de poudre, poudre effervescente, granules, granulés effervescents, comprimés, comprimés effervescents, dragées et capsules.

ALBERT BEAUFOUR et GÉRARD BEAUFOUR

Par procuration :
Cabinet KESSLER

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Brevet français* (B.S.M.), n° 1.123 M.